

Д.С. Кобяков¹, В.В. Климачев², А.М. Авдалян³, И.П. Бобров³, А.Ф. Лазарев³
Лушникова Е.Л.⁴, Непомнящих Л.М.⁴

ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ ТОПОИЗОМЕРАЗЫ Па ВО ВЗАИМОСВЯЗИ С КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ И ПРОЛИФЕРАЦИЕЙ (ПО ВЫЯВЛЕНИЮ АРГИРОФИЛЬНЫХ БЕЛКОВ ЯДРЫШКООБРАЗУЮЩИХ РАЙОНОВ И АНТИГЕНА Ki-67) ПРИ АДЕНОКАРЦИНОМЕ ЛЕГКОГО

¹ Когалымская городская больница, Когалым,

² Алтайский медицинский университет, Барнаул,

³ Алтайский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Барнаул,

⁴ ФГБУ «Научно-исследовательский институт региональной патологии и патоморфологии» СО РАМН, Новосибирск

Исследованы топоизомераза Па (ТороПа), аргирофильные белки, ассоциированные с ядрышкообразующими районами (Ag-ЯОР-белки) и антиген Ki-67 в аденокарциноме легкого. Определяли опухоли с низким и высоким содержанием ТороПа, Ag-ЯОР-белков и Ki-67. Содержание ТороПа имело связь с клинико-морфологическими параметрами (наибольшим размером, дифференцировкой опухоли) и маркерами пролиферации (Ag-ЯОР-белками, Ki-67). Выживаемость больных аденокарциномой легкого с низким содержанием ТороПа лучше по сравнению с высоким содержанием ТороПа. Выживаемость больных аденокарциномой легкого зависит от взаимного содержания ТороПа и клинико-морфологических параметров (показатель Т, наибольший размер опухоли, показатель N, стадия, дифференцировка), маркеров пролиферации (Ag-ЯОР-белков). Содержание ТороПа в аденокарциноме легкого является независимым фактором прогноза. Взаимное исследование ТороПа с клинико-морфологическими параметрами и содержанием Ag-ЯОР-белков имеет прогностическое значение при аденокарциноме легкого.

Ключевые слова: топоизомераза Па, аргирофильные белки ядрышкообразующих районов, Ki-67, аденокарцинома легкого

Рак легкого занимает ведущее место в заболеваемости и смертности среди злокачественных новообразований. В последнее время отмечается неуклонный рост аденокарциномы легкого в группе немелкоклеточного рака легкого без улучшения результатов лечения и выживаемости таких больных. В связи с этим, ведется поиск морфологических признаков, определяющих выживаемость больных аденокарциномой легкого.

В схемы химиотерапии аденокарциномы легкого включены препараты антрациклинового ряда, ингибирующие фермент топоизомеразу Па (ТороПа), степень активности которого и обусловлена чувствительность опухоли к данным препаратам. ТороПа – белок с ферментативной активностью, участвующий в топологической сборке ДНК во время транскрипции, конденсации и сегрегации хромосом. Выявляется в клетках в S, G₂, M фазы митотического цикла, в связи с чем, является также маркером пролиферативной активности [1].

Для оценки пролиферативной активности общепризнанным и доступным является иммуногистохимическое определение уровня антигена Ki-67. Антиген Ki-67 выявляется в клетках в позднюю G₁, S, G₂, M фазы, однако, функциональное значение этого ядерного белка в процессе пролиферации до конца не известно. В многочисленных исследованиях показана связь этого маркера с прогнозом клинического течения опухоли [1,10].

В настоящее время исследование аргирофильных белков, ассоциированных с ядрышкообразующими районами (Ag-ЯОР-белков) является общепризнанным маркером скорости клеточного цикла. До 75% окрашивания Ag-ЯОР-белков составляют два главных аргирофильных белка C23 (нуклеолин) и B23 (нуклеофозмин), играющих важнейшую роль в синтезе рибосомальной РНК. Эти белки выявляются в ядрах клеток во все фазы клеточного цикла, количественно увеличиваясь в 1,5-3 раза в S- и G₂-фазы [13]. Показана обратная зависимость между количественным содержанием Ag-ЯОР-белков и длительностью клеточного цикла [2], временем удвоения опухоли [5, 11].

Анализ литературы показал противоречивый характер связи антигена ТороПа с клинико-морфологическими параметрами, антигеном Ki-67,

Ag-ЯОР-белками и выживаемостью больных злокачественными опухолями [3,6,7,9,10,12,16]. Кроме того, отсутствуют работы, уточняющие взаимную связь антигена ТороIIα с клинико-морфологическими параметрами, антигеном Ki-67, Ag-ЯОР-белками и выживаемостью при аденокарциноме легкого.

Исходя из вышеизложенного, целью работы является исследование антигена ТороIIα во взаимосвязи с клинико-морфологическими параметрами, антигеном Ki-67, Ag-ЯОР-белками и выживаемостью при аденокарциноме легкого.

Материал и методика

Исследованы 82 аденокарциномы легкого, удаленных за период 2007-2009 гг. в Алтайском краевом онкологическом диспансере (случаи с M1 и множественными опухолями исключены из исследования). Средний возраст больных был 60 лет (от 47 до 75), 61 мужчина (74%) и 21 женщина (26%). Выполнена лобэктомия 67 пациентам (82%) и пневмонэктомия 15 пациентам (18%). Пред- и постоперационная химиотерапия не проводилась. Патогистологическая характеристика опухолей определена согласно классификации TNM 7 пересмотра [14] и представлена в табл. 1.

Кусочки ткани фиксировали 18-24 час. в 10% нейтральном забуференном формалине. После стандартной проводки операционного материала готовили гистологические срезы толщиной 4 мкм. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, ШИК-реактивом/альциановым синим, по Крейбергу. Иммуногистохимическим методом определяли ТороIIα (клон JS5B4), антиген Ki-67 (клон MIB-1), цитokerатины 7 (клон SP52) и 20 (клон SP33) в автоматическом стейнере Ventana XT. Определяли индекс метки (ИМ) ТороIIα и Ki-67 — количество положительно окрашенных клеток от общего количества подсчитанных клеток (в процентах). В каждом случае исследовали 1000 клеток в 5-7 полях зрения при увеличении x400.

Для изучения Ag-ЯОР-белков срезы окрашивали азотно-кислым серебром по одностадийной методике [15]. Перед окрашиванием срезы автоклавировали при 120°C 20 мин., в 0,01 М цитратном буфере (pH=6,0) [15]. Докрашивание ядер не проводили, срезы заключали в канадский бальзам. В каждом случае определяли площадь Ag-ЯОР-белков (в мкм²) в ядрах 100-120 случайно выбранных клеток с 10-15 цифровых изображений, полученных с соответствующих полей зрения микроскопа при увеличении x1000 (объектив x100, 1,25, oil). Компьютерный анализ изображений проводили в программе ImageJ 1.42. Для исключения ошибки измерений гранулы размером менее 0,1 мкм² исключены из анализа. В качестве внутреннего контроля окрашивания использовали площадь Ag-ЯОР-белков в ядрах малых лимфоцитов [4]. Находили индекс площади (ИП) Ag-ЯОР-белков — частное от деления площадей Ag-ЯОР-белков в клетке опухоли и малом лимфоците.

Статистический анализ полученных данных осуществляли в программе STATISTICA 6.0. Так как распределение ИМ ТороIIα и Ki-67 в аденокарциноме легкого было непараметрическим, то меру центральной тенденции представляли в виде медианы (Me), а меру рассеяния в виде интерквартильного интервала (ии). Распределение ИП Ag-ЯОР-белков в аденокарциноме легкого было параметрическим, поэтому меру центральной тенденции представляли в виде среднего значения, а меру рассеяния в виде стандартного отклонения. При проверке статистических гипотез применяли непараметрические методы: U-тест Манна-Уитни (M-W), коэффициент корреляции рангов Спирмена (r). Определяли общую скорректированную выживаемость больных за пятилетний период после операции, использовали метод Каплана-Мейера, логарифмический ранговый тест, регрессионную модель Кокса. Достоверность полученных критериев оценивали при p<0,05.

Результаты и обсуждение

Результат иммуногистохимической окраски ТороIIα и Ki-67 определялся в виде окрашивания ядер клеток коричневого цвета, от светлого до темного оттенка (рис. 1(б, г)). Результат окра-

Таблица 1.
ТороIIα в аденокарциноме легкого.

№ п/п	Характеристика	Количество случаев		ИМ ТороIIα	
		абс.	%	Me (ии)	M-W
1.	Первичная опухоль	24	29	13 (4-20)	1-2: p=0,5
2.	T 1	42	51	13 (6-22)	2-3: p=0,3
3.	T 3	16	20	17 (10-24)	1-3: p=0,2
4.	Наибольший размер < 3 см	36	44	11 (4-18)	4-5: p=0,02
5.	≥ 3 см	46	56	17 (8-25)	
6.	Лимфатические узлы N 0	54	66	12 (4-19)	6-7: p=0,2
7.	N 1	15	18	17 (8-24)	7-8: p=0,9
8.	N 2	12	15	18 (6-27)	6-8: p=0,4
9.	N 3	1	1	16	
10.	Стадия I	44	54	12 (4-20)	10-11: p=0,5
11.	II	21	25	13 (8-19)	11-12: p=0,5
12.	III	17	21	18 (8-24)	10-12: p=0,2
13.	Дифференцировка высокая	14	17	4 (3-8)	13-14: p<0,001
14.	умеренная	37	45	12 (7-22)	14-15: p=0,08
15.	низкая	31	38	18 (12-28)	13-15: p<0,001
16.	ИП Ag-ЯОР-белков низкий	48	58	12 (4-18)	16-17: p=0,004
17.	высокий	34	42	19 (10-26)	
18.	ИМ Ki-67 низкий	41	50	6 (3-12)	18-19: p<0,001
19.	высокий	41	50	20 (16-29)	

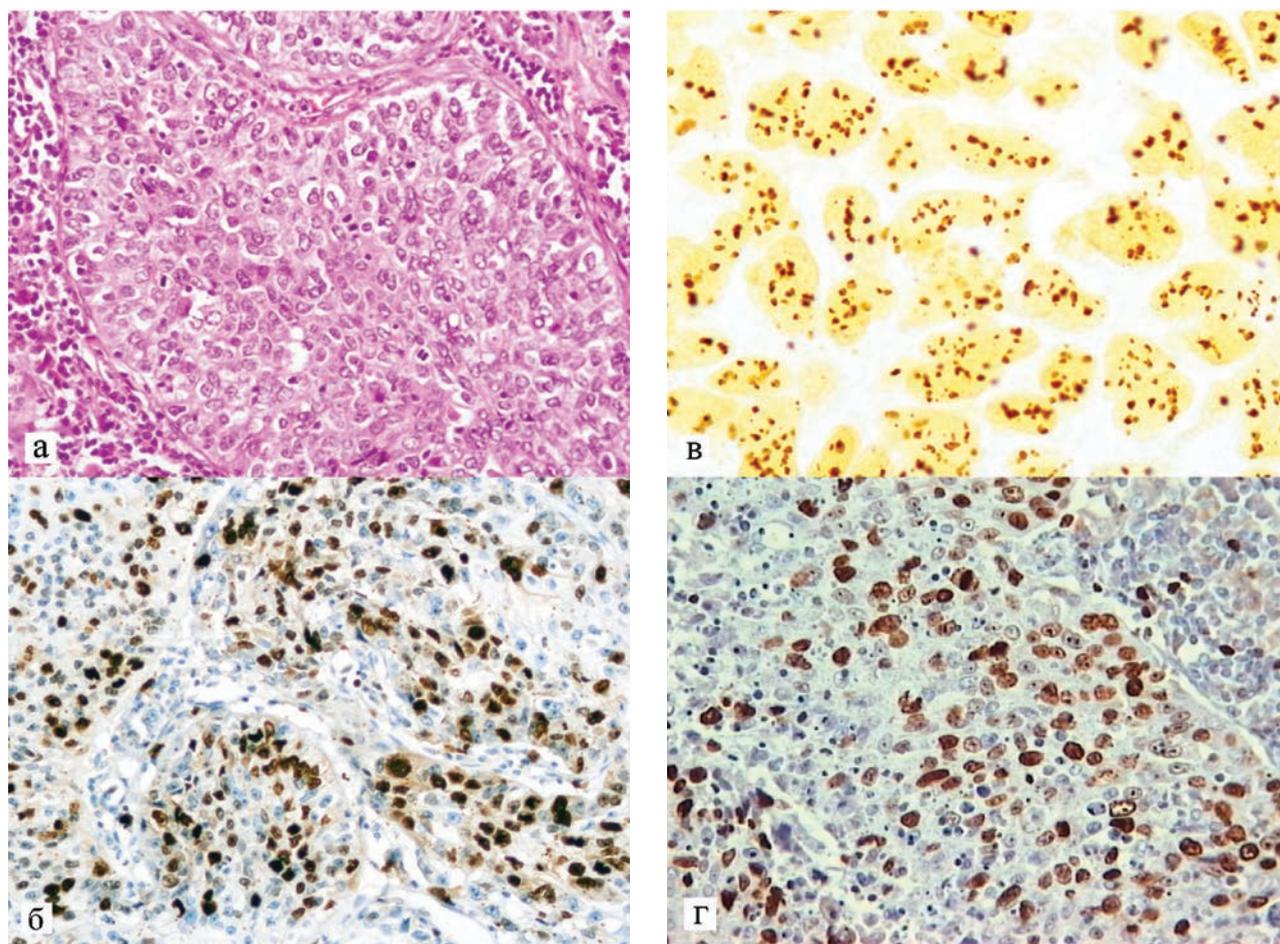


Рис. 1. Низкодифференцированная аденокарцинома легкого (а) с высоким содержанием ТороIIα (б), Ag-ЯОР-белков (в) и Ki-67 (г). а — окраска гематоксилином и эозином, x200, б, г — иммуногистохимический метод, x400, в — окраска азотнокислым серебром, x1000.

ски срезов азотнокислым серебром определялся в виде округлых гранул черного цвета (Ag-ЯОР-белки), расположенных на фоне коричневого ядрышка или бледно-желтого ядра (рис. 1(в)).

ИМ ТороIIα в аденокарциноме легкого составил 14% (6-21%). Данное значение считали пороговым, что согласуется с данными литературы [8]. Соответственно, случаи с ИМ ТороIIα 14% и более считались с высоким ИМ ТороIIα (+ТороIIα), до 14% — с низким (-ТороIIα). ИМ Ki-67 в аденокарциноме легкого составил 20% (10-38%). Данное значение считали пороговым, что согласуется с данными литературы [9]. Соответственно, случаи с ИМ Ki-67 20% и более считались с высоким ИМ Ki-67 (+Ki-67), до 20% — с низким (-Ki-67). Индекс площади Ag-ЯОР-белков в аденокарциноме легкого составил $6,01 \pm 1,82$. По аналогии с оценкой ИМ ТороIIα и Ki-67, случаи с ИП Ag-ЯОР-белков 6,01 и более считались с высоким ИП Ag-ЯОР-белков (+Ag-ЯОР), до 6,01 — с низким (-Ag-ЯОР).

Результаты определения ТороIIα в эпителиальных клетках аденокарциномы легкого в связи с морфологическими параметрами опухоли, а также результаты сравнения между этими группами представлены в табл. 1.

Отмечалось последовательное увеличение ИМ ТороIIα в аденокарциноме легкого в группах T1, T2, T3 (показатель T), N0, N1, N2 (показатель N), I, II, III (стадия заболевания), однако, статистически значимого отличия не было получено. Статистически значимые отличия ИМ ТороIIα получены в следующих группах: наибольший размер опухоли (до 3 см и более 3 см), дифференцировка (высокодифференцированная и умеренно, низкодифференцированная опухоль), ИП Ag-ЯОР-белков (низкий и высокий), ИМ Ki-67 (низкий и высокий). ИМ ТороIIα в аденокарциноме легкого имел слабую корреляцию с наибольшим размером опухоли ($r=0,25$, $p=0,02$), дифференцировкой ($r=0,33$, $p=0,002$), с ИП Ag-ЯОР-белков ($r=0,32$, $p=0,003$) и выраженную корреляцию с ИМ Ki-67 ($r=0,88$, $p=0,001$). Таким образом, активность ТороIIα увеличивается в процессе увеличения размера аденокарциномы легкого. Также в опухолях без солидизации (высокодифференцированные) по сравнению с опухолями с разной степенью солидизации (умеренно и низкодифференцированные) минимально содержание ТороIIα. Вероятно, в процессе роста и снижении дифференцировки опухоли происходит увеличение активности ТороIIα, связанное

Таблица 2.

Общая 5-летняя скорректированная выживаемость больных в зависимости от содержания ТороII и клинико-морфологических параметров, ИП Ag-ЯОР-белков, ИМ Ki-67 в аденокарциноме легкого (логарифмический ранговый тест).

Характеристика	- ТороII			+ ТороII		
	п	выживаемость (%)	р	п	выживаемость (%)	р
Первичная опухоль						
Т 1	12	59,1±16,3	р=0,047	12	40,0±14,6	р=0,004
Т 2-3	28	38,5±9,8		30	9,3±5,4	
Наибольший размер						
< 3 см	21	64,2±13,0	р=0,003	15	31,1±12,4	р=0,01
≥ 3 см	19	28,1±10,6		27	10,6±6,1	
Лимфатические узлы						
N 0	29	58,7±10,9	р=0,02	25	30,1±9,5	р=0,0005
N 1-3	11	13,5±11,5		17	5,9±5,7	
Стадия						
I	23	64,4±13,1	р=0,001	21	24,6±11,2	р=0,0003
II-III	17	14,1±10,8		21	1,2±2,0	
Дифференцировка						
высокая	12	60,4±17,5	р=0,049	2	-	р=0,5
умеренная-низкая	28	36,6±11,7		40	16,4±6,5	
ИП Ag-ЯОР-белков						
низкий	27	56,1±12,9	р=0,02	21	31,0±11,4	р=0,0002
высокий	13	19,8±12,3		21	4,8±4,6	
ИМ Ki-67						
низкий	34	49,3±10,4	р=0,4	7	34,3±18,7	р=0,1
высокий	6	20,4±18,2		35	11,9±11,8	

п – количество случаев.

как с увеличением пролиферативной активности опухоли, так и с изменением функциональных процессов мутированной ДНК. Найденная нами корреляция ИМ ТороIIa с активностью ядрышковых организаторов и, в большей степени, с антигеном Ki-67, подтверждает значимость исследования ТороIIa в качестве маркера пролиферативной активности опухоли.

Общая скорректированная выживаемость больных аденокарциномой легкого за 5-летний период после операции составила 32,6±5,7%. Выживаемость больных аденокарциномой легкого имела статистически значимое отличие в зависимости от содержания ТороIIa: с -ТороIIa 5-летняя выживаемость составила 48,6±9,2%, с +ТороIIa – 17,9±6,1% (рис. 2а). В аденокарциноме легкого с — ТороIIa и + ТороIIa выживаемость больных имела статистически значимое отличие в зависимости от показателя Т, наибольшего размера опухоли, показателя N, стадии заболевания и дифференцировки опухоли (табл. 2). В последнем случае при +ТороIIa отличия недостоверны в виду единичности наблюдений (2 случая высокодифференцированной аденокарциномы). На выживаемость больных аденокарциномой легкого с -ТороIIa и +ТороIIa оказывала влияние активность ядрышковых организаторов в клетках опухоли — в одной и той же группе выживаемость выше при низком ИП Ag-ЯОР-белков (табл. 2, рис. 2 (б, в)), что является отражением связи активности ядрышковых организаторов с продолжительностью клеточного цикла. Выживаемость больных аденокарциномой легкого с -ТороIIa и +ТороIIa не имела статистически значимого отличия в зависимости от ИМ Ki-67, что связано с выраженной корреляцией между ИМ ТороIIa и ИМ Ki-67. Таким

образом, выживаемость больных аденокарциномой легкого зависит как от содержания ТороIIa, так и от клинико-морфологических параметров по системе TNM и ИП Ag-ЯОР-белков.

При проведении одномерного ($\chi^2=10,9$, $\beta=0,94$, стандартная ошибка 0,29, $p=0,001$) и многомерного ($\chi^2=60,0$, $\beta=0,84$, стандартная ошибка 0,38, $p=0,03$) регрессионного анализа только содержание ТороIIa в аденокарциноме легкого имело влияние на выживаемость больных.

В нашем исследовании найдена выраженная корреляция ТороIIa с ИМ Ki-67 в аденокарциноме легкого, что согласуется с данными исследований рака легкого [16]. Также найдена умеренная корреляция ТороIIa с содержанием Ag-ЯОР-белков. Меньшая степень корреляции ТороIIa с содержанием Ag-ЯОР-белков, по сравнению с ИМ Ki-67, связана с тем, что активность ядрышковых организаторов отражает продолжительность клеточного цикла, а ИМ Ki-67, как и ИМ ТороIIa — количество пролиферирующих клеток (пролиферативная активность). Таким образом, ТороIIa является маркером пролиферативной активности при аденокарциноме легкого.

Содержание ТороIIa в аденокарциноме легкого взаимосвязано с наибольшим размером и дифференцировкой опухоли. Взаимосвязь ТороIIa с клинико-морфологическими параметрами также показана в исследовании рака молочной железы [8]. Однако, Н.С. Erguden с соавт. [7] не нашли связи между содержанием ТороIIa и клинико-морфологическими параметрами при раке легкого.

Выживаемость больных аденокарциномой легкого с -ТороIIa достоверно выше по сравнению с опухолями с +ТороIIa. Такая взаимосвязь содержания ТороIIa с выживаемостью больных

раком легкого прослежена и в других исследованиях [6,16]. Однако, в исследовании Н.С. Egdunen с соавт. [7] не найдено связи выживаемости больных раком легкого и ТороIIα.

Выживаемость больных в группах –ТороIIα и +ТороIIα зависит также от клиничко-морфологических параметров по системе TNM (показателя Т, наибольшего размера опухоли, показателя N, стадии и дифференцировки опухоли) и от активности ядрышковых организаторов. Таким образом, для получения более точных актуаральных кривых выживания больных аденокарциномой легкого необходимо данные исследования ТороIIα соотносить с клиничко-морфологическими параметрами и другими методами исследо-

вания пролиферации (исследование активности Ag-ЯОР-белков).

При проведении регрессионного анализа данных о клиничко-морфологических параметрах (показатель Т, наибольший размер опухоли, показатель N, стадия, дифференцировка) и пролиферации (ИП Ag-ЯОР-белков, ИМ Ki-67, ИМ ТороIIα) только содержание ТороIIα является независимым фактором прогноза при аденокарциноме легкого. S. Yan с соавт. [16] при исследовании рака легкого также показали, что содержание ТороIIα является независимым фактором прогноза. Вероятно, высокое содержание ТороIIα отражает высокий пролиферативный потенциал опухоли и нарушения в топологической сборке мутированной ДНК.

Таким образом, определение содержания ТороIIα во взаимосвязи с клиничко-морфологическими параметрами и содержанием Ag-ЯОР-белков имеет прогностическое значение при аденокарциноме легкого.

Выводы

1. В аденокарциноме легкого содержание ТороIIα имело связь с клиничко-морфологическими параметрами (наибольший размер, дифференцировка опухоли) и маркерами пролиферации (Ag-ЯОР-белки, Ki-67).

2. Выживаемость больных аденокарциномой легкого с низким содержанием ТороIIα лучше по сравнению с высоким содержанием ТороIIα.

3. Выживаемость больных аденокарциномой легкого зависит от взаимного содержания ТороIIα и клиничко-морфологических параметров (показатель Т, наибольший размер опухоли, показатель N, стадия, дифференцировка), маркеров пролиферации (Ag-ЯОР-белков).

4. Содержание ТороIIα в аденокарциноме легкого является независимым фактором прогноза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Beresford M.J., Wilson G.D., Makris A. Measuring proliferation in breast cancer: practicalities and applications // *Breast Cancer Res.* – 2006. – Vol. 8. – P. 216.
2. Canet V., Montmasson M.P., Usson Y. et al. Correlation between silver-stained nucleolar organizer region area and cell cycle time // *Cytometry.* – 2001. – Vol. 43. – P. 110-116.
3. Carvalho P.E., Antonangelo L., Bernardi F.D. et al. Useful prognostic panel markers to express the biological tumor status in resected lung adenocarcinomas // *Jpn J Clin Oncol.* – 2000. – Vol. 30. – P. 478-486.
4. Derenzini M., Trere D. Standardization of interphase Ag-NOR measurement by means of an automated image analysis system using lymphocytes as an internal control // *J Pathol.* – 1991. – Vol. 165. – P. 337-342.
5. Derenzini M., Sirri V., Trere D., Ochs R. The quantity of nucleolar proteins nucleolin and protein B23 is related to

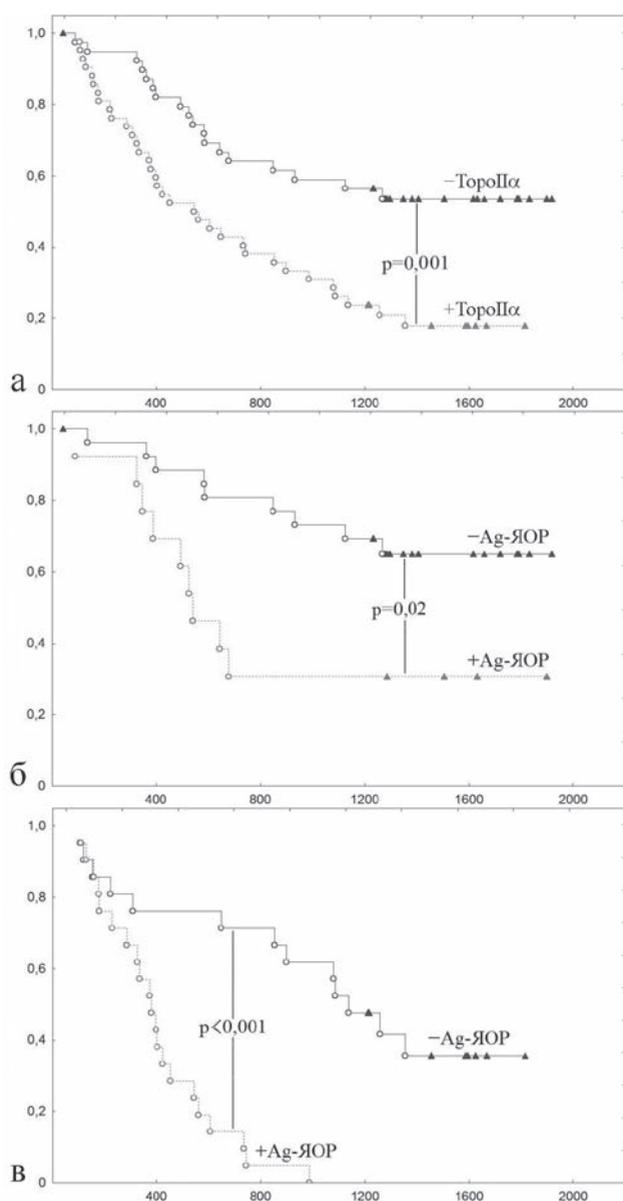


Рис. 2. Графики выживаемости по Каплану-Мейеру больных аденокарциномой легкого: а) с низким и высоким содержанием ТороIIα; б) с низким содержанием ТороIIα и низким/высоким содержанием Ag-ЯОР-белков; в) с высоким содержанием ТороIIα и низким/высоким содержанием Ag-ЯОР-белков. По оси абсцисс – время жизни (в днях), по оси ординат – доля выживших больных.

- cell doubling time in human cancer cells // *Lab Invest.* – 1995. – Vol. 73. – P. 497–502.
6. Dingemans A.C., van Ark-Otte J., Span S. et al. Topoisomerase II α and other drug resistance markers in advanced non-small cell lung cancer // *Lung Cancer.* – 2001. – Vol. 32. – P. 117-128.
 7. Erguden H.C., Koksal D., Demirag F. et al. The association of topoisomerase 2 expression with prognosis in surgically resected non-small cell lung cancer (NSCLC) patients // *J Thorac Dis.* – 2012. – Vol. 4. – P. 352-357.
 8. Hellemans P., van Dam P.A., Geyskens M. et al. Immunohistochemical study of topoisomerase II- α expression in primary ductal carcinoma of the breast // *J Clin Pathol.* – 1995. – Vol. 48. – P. 147-150.
 9. Jakobsen J.N., Sorensen J.B. Clinical impact of Ki-67 labeling index in non-small cell lung cancer // *Lung Cancer.* – 2013. – Vol. 79. – P. 1-7.
 10. Martin B., Paesmans M., Mascaux C. et al. Ki-67 expression and patients survival in lung cancer: systematic review of the literature with meta-analysis // *Br J Cancer.* – 2004. – Vol. 91. – P. 2018-2025.
 11. Ogura S., Abe S., Sukoh N. et al. Correlation between nucleolar organizer regions visualized by silver staining and the growth rate of lung adenocarcinoma // *Cancer (Philad).* – 1992. – Vol. 70. – P. 63-68.
 12. Rodrigues O.R., Antonangelo L., Yagi N. et al. Prognostic significance of argyrophilic nucleolar organizer region (AgNOR) in resected non-small cell lung cancer (NSCLC) // *Jpn J Clin Oncol.* – 1997. – Vol. 27. – P. 298-304.
 13. Sirri V., Roussel P., Hernandez-Verdun D. The AgNOR proteins: qualitative and quantitative changes during the cell cycle // *Micron.* – 2000. – Vol. 31. – P. 121-126.
 14. Sobin L., Gospodarowicz M., Wittekind C. (Eds.): *TNM classification of malignant tumours.* 7th ed. Oxford, Wiley-Blackwell. – 2009. – P. 138-146.
 15. Trere D. AgNOR staining and quantification // *Micron.* – 2000. – Vol. 31. – P. 127-131.
 16. Yan S., Shun-Chang J., Li C. et al. Topoisomerase II α expression and the benefit of adjuvant chemotherapy for postoperative patients with non-small cell lung cancer // *BMC Cancer.* – 2010. – Vol. 10. – P. 621.

*D.S. Kobayakov¹, V.V. Klimachev², A.M. Avdalyan³,
I.P. Bobrov³, A.F. Lazarev³, E.L. Lushnikova⁴,
L.M. Nepomnyashchikh⁴*

Research of topoisomerase II α in conjunction with clinical and morphological parameters and proliferation (to identify argyrophilic proteins of nucleolar organizer regions and antigen ki-67) in lung adenocarcinoma

¹City Hospital, Kogalym;

²Altai Medical University, Barnaul;

³Altai branch of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Barnaul.

⁴Research Institute of Regional Pathology and Pathomorphology, Novosibirsk

Investigated topoisomerase II α (TopoII α), argyrophilic proteins associated with nucleolar organizer regions (Ag-NOR) and antigen Ki-67 in lung adenocarcinoma. Defined tumor with low and high TopoII α , Ag-NOR and Ki-67. TopoII α had a relationship with clinical and morphological parameters (greatest dimension, tumor differentiation) and proliferation markers (Ag-NOR, Ki-67). Survival of patients with lung adenocarcinoma with low content of TopoII α is better as compared with high content of TopoII α . Survival of patients with lung adenocarcinoma depends on the mutual content of TopoII α and clinical and morphological parameters (value T, greatest dimension, value N, stage, tumor differentiation), proliferation markers (Ag-NOR). TopoII α content in lung adenocarcinoma is an independent prognostic factor. Mutual research of TopoII α with clinical and morphological parameters and Ag-NOR has prognostic value in lung adenocarcinoma.

Keywords: topoisomerase II α , argyrophilic proteins of nucleolar organizer regions, Ki-67, lung adenocarcinoma.

Поступила в редакцию 20.01.2014 г.